

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-279587

(43)Date of publication of application : 05.10.1992

(51)Int.Cl.

C07D477/00

(21)Application number : 03-268935

(71)Applicant : HOECHST AG

(22)Date of filing : 20.09.1991

(72)Inventor : BUDT KARL-HEINZ DR

HOERLEIN ROLF

LATTRELL RUDOLF

WOLLMANN THEODOR DR

(30)Priority

Priority number : 90 4029731

Priority date : 20.09.1990

Priority country : DE

90 4033033

18.10.1990

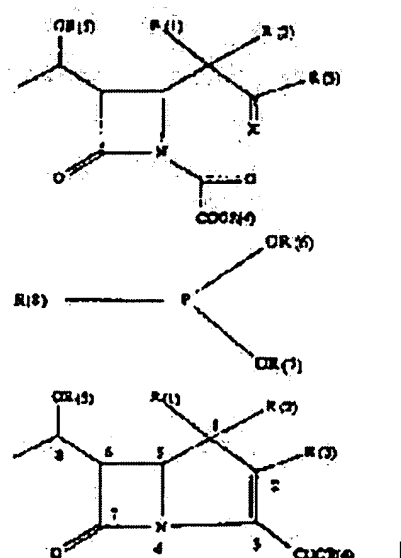
DE

(54) PRODUCTION OF CARBAPENEM COMPOUND

(57)Abstract:

PURPOSE: To rapidly obtain the subject compd. at a high yield by bringing a specific compd. and a tervalent org. phosphorus compd. into reaction.

CONSTITUTION: A compd. of formula I [X is O, S; R(1), R(2) are each H, a 1 to 4C alkyl, 1 to 4C alkenyl, etc.; R(3) is H, a 1 to 4C alkyl, etc.; the alkyl may be mono- or di-substd. with hydroxy, 1 to 4C alkoxy, etc.; R(4) is H or a carboxy protective group which may be removed by hydrolysis, oxidation, etc., or enzymatically; R(5) is H, an alcohol protective group] and a compd. of formula II [R(6), R(7) are each a 1 to 4C alkyl, allyl, etc., and may be substd. with a 1 to 3C alkyl, 1 to 3C alkoxy; R(8) is a 1 to 4C alkyl, phenyl and may be substd. with a 1 to 3C alkyl, 1 to 3C alkoxy] are brought into reaction preferably at 70



to 165°C in an org. solvent (e.g.; THF, etc.), by which the desired compd. of formula III is obtd.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-279587

(43) 公開日 平成4年(1992)10月5日

(51) Int.Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 477/00

7019-4C

C 0 7 D 487/04

1 3 4

審査請求 未請求 請求項の数4(全 14 頁)

(21) 出願番号 特願平3-268935

(22) 出願日 平成3年(1991)9月20日

(31) 優先権主張番号 P 4 0 2 9 7 3 1. 4

(32) 優先日 1990年9月20日

(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(31) 優先権主張番号 P 4 0 3 3 0 3 3. 8

(32) 優先日 1990年10月18日

(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 590000433

ヘキスト・アクチエンゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国、フランクフルト・ア
ム・マイン (番地無し)

(72) 発明者 カール・ハインツ、プト

ドイツ連邦共和国ケルクハイム/タウン
ス、アム、フラツハスランド、18

(72) 発明者 ロルフ、ヘルライン

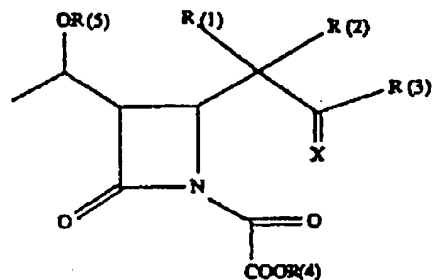
ドイツ連邦共和国フランクフルト、アム、
マイン、アスマンスハウザー、ウエーク、
21

(74) 代理人 弁理士 佐藤 一雄 (外2名)

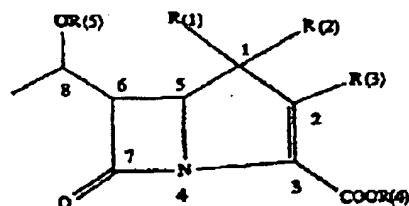
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 カルバペネム化合物の製造法

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 長い時間を要せずに高い収率の得られるカルバ
ペネム化合物の製造法を提供する。【構成】 化合物IVを好適な溶媒中で、ジアルキルニアル
キルホスホナイトの存在下50～180℃に加熱すること
により環化し式Iで示されるカルバペネム化合物とす
る。

IV



I

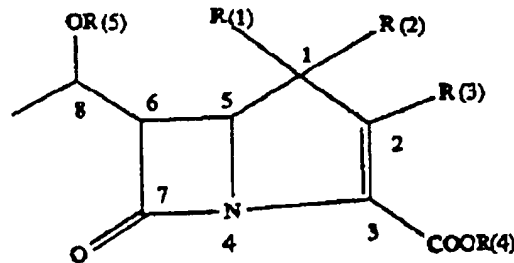
【式中、R (1)、R (2) および R (3) は水素、
(C₁ ~ C₄) アルキル等であり、R (4) は水素また
はカルボキシル保護基であり、R (5) は水素またはア
ルコール保護基であり、R (7) および R (8) は (C
₁ ~ C₄) アルキル、アリル等である】

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式Iを有するカルバペネム化合物I

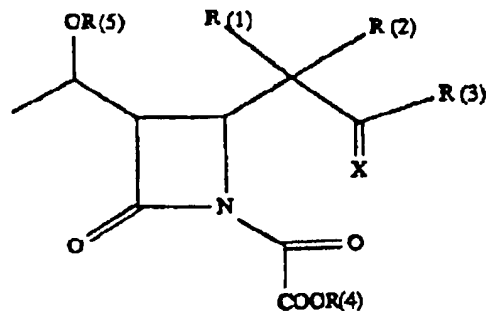


【式中、R (1) およびR (2) は、水素、(C₁ ~ C₄) アルキル、(C₁ ~ C₄) アルケニル、(C₁ ~ C₄) アルコキシ、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルまたは(C₃ ~ C₆) スピロシクリルであり、R (3) は、水素、(C₁ ~ C₄) アルキル、(C₁ ~ C₁₂) アルキルチオ(但し、アルキル基は未置換であるかまたはヒドロキシル、保護されたヒドロキシル、(C₁ ~ C₄) アルコキシ、(C₁ ~ C₄) アルキルオキシカルボニル、(C₁ ~ C₄) アシルオキシ、アミノ、(C₁ ~ C₄) アルキルアミノ、(C₁ ~ C₄) アシルアミノ、チオール、(C₁ ~ C₄) アルキルチオまたはヘテロシクリルチオによってモノーまたはジー置換されている)、フェニル、ヘテロシクリル、フェニルチオ、ヘテロシクリルチオ(但し、フェニルおよびヘテロシクリル環は未置換であるかまたはヒドロキシル、保護されたヒドロキシル、カルボキシル、(C₁ ~ C₄) アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アミノカルボニル、(C₁ ~ C₄) アルキルアミノカルボニル、シアノ、F、Cl、Brによってモノーまたはジー置換されている)、(C₃ ~ C₆) シクロアルキル、(C₃ ~ C₆) シクロ※30

※アルキルチオ、(C₅ ~ C₆) オキサシクロアルキル[飽和であるか、モノーまたはジー不飽和]、(C₃ ~ C₆) オキソシクロアルキル、(C₃ ~ C₆) [1, 1-ビスー(C₁ ~ C₃) アルキルオキシ] シクロアルキル、(C₃ ~ C₆) - [(C₁ ~ C₃) アルキルイミノ] シクロアルキル、(C₃ ~ C₆) - [フェニルイミノ] シクロアルキル、(C₃ ~ C₆) - (ヒドロキシイミノ) シクロアルキル、(C₃ ~ C₆) - [(C₁ ~ C₃) アルキルオキシイミノ] シクロアルキルであって、これらの基において、シクロアルキル基は未置換であるかまたは(C₁ ~ C₃) アルキル、(C₁ ~ C₃) アルコキシ、ハロゲンまたはメチレンによってモノーまたはジー置換されており、且つ飽和であるかまたは1または2個の二重結合を含むことができ、R (4) は、水素であるかまたは加水分解、光分解、酸化、還元によってまたは酵素的に除くことができる通常カルボキシル保護基であり、R (5) は、水素であるか、またはアルコール保護基である]の製造法であって、

式IV

【化2】

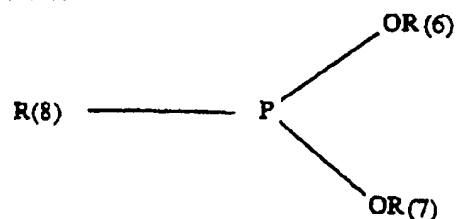


IV

(式中、Xは、酸素または硫黄であり、R (1)、R (2)、R (3)、R (4) およびR (5) は前記に定義した通りである) を有する化合物を、

式V

【化3】



V

3

4

(式中、R (6) およびR (7) は (C₁ ~ C₄) アルキル、アリル、ベンジルまたはフェニルであって (C₁ ~ C₃) アルキルまたは (C₁ ~ C₃) アルコキシによって置換することができ、且つR (6) およびR (7) は同じであるかまたは異なるものであることができ、R (8) は、(C₁ ~ C₄) アルキルまたはフェニルであって (C₁ ~ C₃) アルキルまたは (C₁ ~ C₃) アルコキシによって置換することができる) を有する三価の有機リン化合物と反応させることを特徴とする方法。

【請求項2】化合物I Vを有機溶媒中で化合物Vと反応させる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】反応を+50℃~+180℃で行う、請求項1に記載の方法。

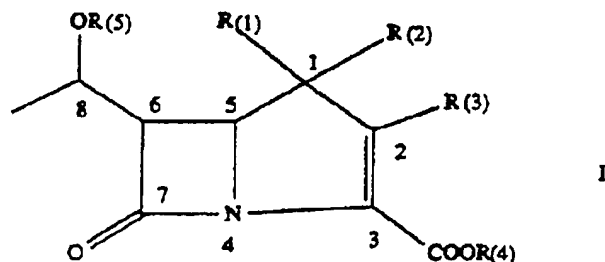
【請求項4】R (1) およびR (2) は、水素、(C₁ ~ C₄) アルキル、(C₁ ~ C₄) アルケニル、(C₁ ~ C₄) アルコキシ、(C₄ ~ C₇) シクロアルキルまたは(C₃ ~ C₆) スピロシクリルであり、R (3) は、水素、(C₁ ~ C₄) アルキル、ヒドロキシ(C₁ ~ C₄) アルキル、(C₁ ~ C₃) アルキルチオ、フェニル、ヘテロシクリル、フェニルチオ、飽和または不飽和

*和(C₅ ~ C₆) オキサシクロアルキル、(C₄ ~ C₆) オキソシクロアルキル、3-ヒドロキシミノシクロブチル、3-メトキシミノシクロブチルおよび3, 3-ジメトキシシクロブチルであり、R (4) は、アリル、p-ニトロベンジルおよびトリメチルシリルエチルからなる群から選択されるカルボキシル保護基であり、R (5) は、水素であるかまたはトリメチルシリル、ジメチル-tert-ブチルシリル、ジフェニル-tert-ブチルシリル、アリルオキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニルまたは4-ニトロベンジルオキシカルボニルからなる群から選択されるアルコール保護基である、請求項1に記載の方法。

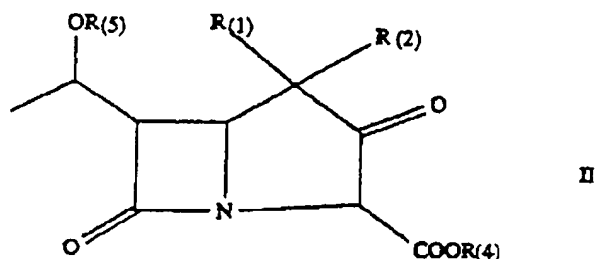
【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、カルバペネム化合物の製造法に関する。式Iのカルバペネム誘導体は、抗生物質特性を有する重要な化合物である。文献によって知られている合成法は、式IIおよびIIIの化合物の中間体を利用するものであり、これらの調製は時間がかかるものである。

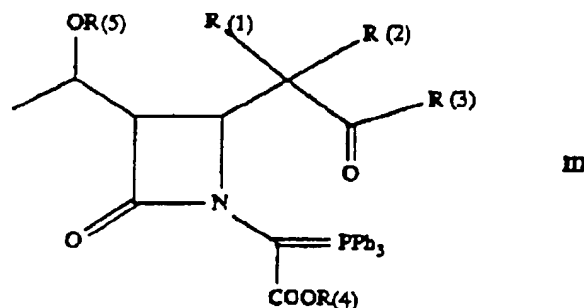
【化4】



【化5】

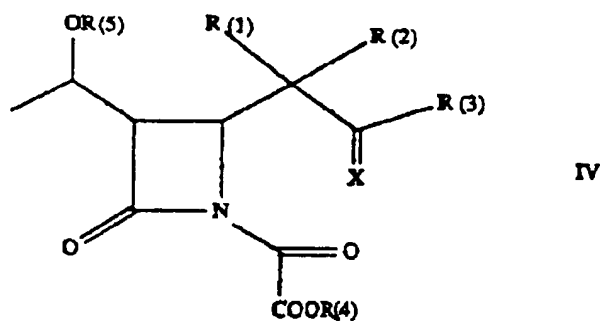


【化6】



【0002】他の異なる方法は、前駆体IV

【化7】



IV

の環化による方法である（オキサリミド環化）。

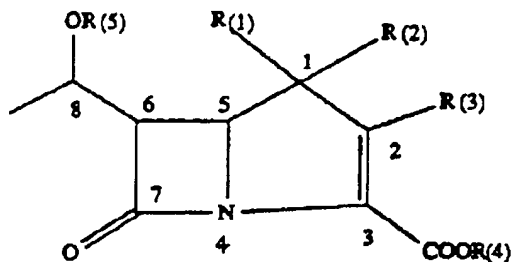
【0003】文献では、もっぱら用いられる環化試薬はトリメチルホスファイトまたはトリエチルホスファイトである。この不利な点は、高い反応温度と長い反応時間を必要とするので収率が極めて低いことがしばしばあることである。

【0004】前駆体IVをジアルキル＝アルキルホスホ*

*ナイトを用いて環化するときには、これらの不利な点を回避することができることを、意外にも見出した。アルキルホスファイトと比較すると、これらの新規な試薬はかなり温和な反応条件下で環化を行うので、最終生成物Iの収率がかなり高くなる。

【0005】それ故、本発明は、式I

【化8】



I

〔式中、R(1)およびR(2)は、水素、(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルケニル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₄～C₇)シクロアルキルまたは(C₃～C₆)スピロシクリルであり、R(3)は、水素、(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₁₂)アルキルチオ(但し、アルキル基は未置換であるかまたはヒドロキシル、保護されたヒドロキシル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)アルキルオキシカルボニル、(C₁～C₄)アシルオキシ、アミノ、(C₁～C₄)アルキルアミノ、(C₁～C₄)アシルアミノ、チオール、(C₁～C₄)アルキルチオまたはヘテロシクリルチオ、例えばチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジリチオによってモノーまたはジー置換されている)、フェニル、ヘテロシクリル、フェニルチオ、ヘテロシクリルチオ(但し、フェニルおよびヘテロシクリル環は未置換であるかまたはヒドロキシル、保護されたヒドロキシル、カルボキシル、(C₁～C₄)アルコキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、アミノカルボニル、(C₁～C₄)アルキルアミノカルボニル、シアノ、F、Cl、Brによってモノーまたはジー置換されている)、(C₃～C₆)シクロアルキル、(C₃～C₆)シクロアルキルチオ、(C₆～C₆)オキサシクロアルキル〔飽和であるか、モノーまたはジー不飽和〕、(C₃～C₆)オキソシクロアルキル、(C₃～C₆)〔1,1-ビス-(C₁～C₃)アルキルオキシ〕シクロアルキル、

(C₃～C₆)-[(C₁～C₃)アルキルイミノ]シクロアルキル、(C₃～C₆)-[フェニルイミノ]シクロアルキル、(C₃～C₆)-(ヒドロキシイミノ)シクロアルキル、(C₃～C₆)-[(C₁～C₃)アルキルオキシイミノ]シクロアルキルであって、これらの基において、シクロアルキル基は未置換であるかまたは(C₁～C₃)アルキル、好ましくはメチルによって、(C₁～C₃)アルコキシ、好ましくはメトキシによって、F、Cl、Brのようなハロゲン、好ましくは塩素によって、またはメチレンによってモノーまたはジー置換されており、且つ飽和であるかまたは1または2個の二重結合を含むことができ、R(4)は、水素であるかまたは加水分解、光分解、酸化、還元によってまたは酵素的に除くことができる通常のカルボキシル保護基であり、R(5)は、水素であるか、または加水分解、光分解、酸化、還元によってまたは酵素的に除くことができる通常アルコール保護基である〕を有するカルバベネム誘導体の製造法に関する。

【0006】下記のものは、特に好ましい置換基の例である。R(1)およびR(2)は、水素、(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)アルケニル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₄～C₇)シクロアルキルまたは(C₃～C₆)スピロシクリルであり、R(3)は、水素、(C₁～C₄)アルキル(例えば、メチル、エチル、ヒドロキシメチルおよびアミノメチル)、(C₁～

7

8

C₄) ヒドロキシアルキル、(C₁ ~ C₃) アルキルチオ (例えば、メチルチオ、エチルチオおよびプロピルチオ、メトキシカルボニルメチルチオ)、フェニル (例えば、4-カルボキサミドフェニル、保護された3, 4-ジヒドロキシフェニル、4-フルオロフェニルまたは4-シアノフェニル)、ヘテロシクリル、例えばピリジル、フェニルチオ、飽和または不飽和 (C₆ ~ C₈) オキサシクロアルキル (例えば、テトラヒドロフリルまたはフリル)、(C₄ ~ C₆) オキサシクロアルキル (例えば、1-オキサシクロブト-3-イル)、3-ヒドロキシイミノシクロブチル、3-メトキシイミノシクロブチルおよび3, 3-ジメトキシシクロブチル) であり、*

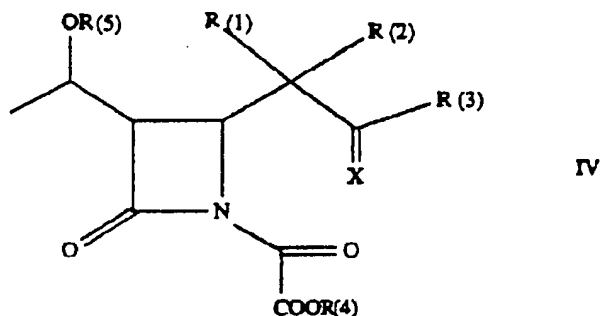
* R (4) は、カルボキシル保護基、例えばアリル、p-ニトロベンジルまたはトリメチルシリルエチルであり、R (5) は、水素であるか、またはアルコール保護基、例えばトリメチルシリル、ジメチル-*t*-ブチルシリル、ジフェニル-*t*-ブチルシリル、アリルオキシカルボニル、トリクロロエチルオキシカルボニルまたは4-ニトロベンジルオキシカルボニルである。

【0007】不斉中心C-1、C-5、C-6およびC-8は、R配置でもS配置でも存在することができる。

【0008】式Iの化合物は、本発明の方法により、式

I V

【化9】



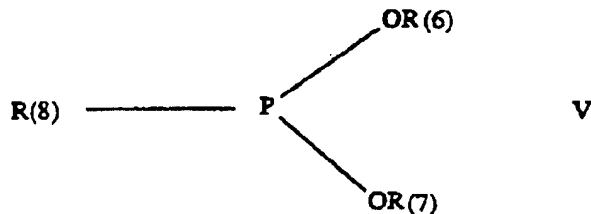
IV

(式中、Xは酸素または硫黄であり、R (1)、R (2)、R (3)、R (4) およびR (5) は前記に定義した通りである) を有する化合物を、

※式V

【化10】

※



V

(式中、R (6) およびR (7) は (C₁ ~ C₄) アルキル、アリル、ベンジルまたはフェニルであって (C₁ ~ C₃) アルキルまたは (C₁ ~ C₃) アルコキシによって置換することができ、且つR (6) およびR (7) は同じであるかまたは異なるものであることができ、R (8) は、(C₁ ~ C₄) アルキル、例えばメチル、エチルまたはトリフルオロメチルであるかまたはフェニルであって (C₁ ~ C₃) アルキル若しくは (C₁ ~ C₃) アルコキシによって置換することができる) を有する三価の有機リン化合物と反応させることによって製造される。

【0009】化合物I Vと化合物Vとの反応は、好適な有機溶媒中、例えばテトラヒドロフラン、酢酸エチル、芳香族炭化水素、たとえばベンゼン、トルエン、キシレンまたはメシチレン、またはハロゲン化炭化水素、たとえばジクロロメタン、トリクロロメタンまたは1, 1, 2-トリクロロエタン中で行うことができる。反応温度は50 ~ 180℃、好ましくは70 ~ 165℃の間で変化することができる。環化される化合物I Vの濃度は、

1ミリモル/リットル ~ 150ミリモル/リットル、好ましくは2ミリモル/リットル ~ 50ミリモル/リットルである。化合物Vの量は、I Vに対して2 ~ 8モル当量、好ましくは2 ~ 6モル当量とすることができる。別々の生成物として形成されるジアルキル=アルキルホスホネートおよびジアルキル=アルキルチオホスホネートは、簡単な方法で分離することができる。式I VおよびVを有する化合物は既知であるか、または文献既知の方法によって製造することができる。

【0010】

【実施例】下記の例によって、本発明を更に説明する。

例1

アリル = (1 R, 5 S, 6 S) - 6 - [(1 R) - *t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル] - 2 - (メトキシカルボニルメチルチオ) - 1-メチルカルバベン-2-エム-3-カルボキシレート

(3 S, 4 S) - 1-アリルオキシカルボニルカルボニル-3 - [(1 R) - *t*-ブチルジメチルシリルオキシエチル] - 4 - [(2 R) - 1-メトキシカルボニルメ

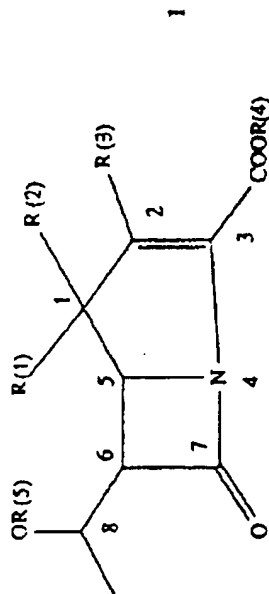
チルチオ-1-オキソプロピル]-1-アゼチジン-2-
 -オンの1.0g(2ミリモル)をドライキシレン50
 mlに溶解したものを加熱煮沸し、ジエチル=メチルホ
 スホナイトの1.36g(10ミリモル)を加える。1
 5分後に、混合物を冷却して、溶液を真空中で濃縮し、
 残渣をシリカゲル(水10%で失活)上でトルエン:酢
 酸エチル(10:1)を用いてクロマトグラフィ処理を

行った。生成物分画を濃縮した後に、無色の結晶性固形
 物が得られる。収率:740mg(理論量の78%)。
 第1表(表1~表7)に示した化合物を、第3表(表
 9)に示した反応条件下にて第2表(表8)に挙げた出
 発物質IVから同様に得た。

【0011】

【表1】

第1表 本発明によるペネムIのNMRデーター



例	-R(1)	-R(2)	-R(3)	-R(4)	-R(5)	$^1\text{H NMR}$ 270 MHz (CDCl_3): δ [ppm]
1	-H	-CH ₃	-SCH ₂ CO ₂ CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	0.10 (s, 6H, -Si(CH ₃) ₃); 0.88 (s, 9H, Si(CH ₃) ₃); 1.21 (d, J=7 Hz, 3H, -CH-CH ₃); 1.25 (d, J=6 Hz, 3H, -CH-CH ₃); 3.21 (dd, J=3 および 6Hz 1H, H-6); 3.48 (m, 1H, H-1); 3.42, 3.62 (AB, 2H, -SCH ₂ CO ₂); 3.75 (s, 3H, -COOCH ₃); 4.16-4.28 (m, 2H, H-5, -CH-CH ₃); 4.62-4.83 (m, 2H, -CO ₂ CH ₂); 5.20-5.47 (m, 2H, =CH ₂); 5.86-6.02 (m, 1H, -CH=).

 $^1\text{TBDMS}$ = t-ブチルジメチルシリル, Me = メチル

[表 2]

第1表 続き

例	-R(1)	¹ -R(2)	-R(3)	-R(4)	-R(5)	¹ H NMR 270 MHz (CDCl ₃): δ [ppm]
2	-H	-CH ₃	-SCH ₂ CO ₂ p-C ₆ H ₄ NO ₂ -CH ₂ CH=CH ₂		-TBDMS	0.09-0.10 (2 x s, 3H, -Si(CH ₃) ₃); 0.85 (s, 9H, -SiC(CH ₃) ₃); 1.10-1.30 (2 x d, 6H, CH-CH ₂); 3.20 (dd, J=4 および 8 Hz, 1H, H-6); 3.40-3.80 (AB および m, 3H, -SCH ₂ CO ₂ - および H-1); 4.15 (dd, J=4 および 10 Hz, 1H, H-5); 4.25 (m, 1H, -CH-CH ₂); 4.75 (m, 2H, -CO ₂ CH ₂); 5.20-5.50 (m, 4H, -CO ₂ CH ₂ - および =CH ₂); 5.85-6.10 (m, 1H, -CH=); 7.50 および 8.22 (AA'BB', 4H, 芳香族 H).
3	-H	-CH ₃	-SCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	0.10 (s, 6H, -Si(CH ₃) ₃); 1.25 (d, J=4 Hz, 3H, -CH-CH ₂); 1.28 (d, J=2 Hz, 3H, -CH-CH ₂); 2.60-2.70, 3.00-3.15 (2 x m, 4H, -SCH ₂ -CH ₂ -CO ₂); 3.20 (dd, J=3 および 8 Hz, H-6); 3.25-3.45 (m, 1H, H-1); 3.72 (s, 3H, -CO ₂ CH ₃); 4.17 (dd, J=3 および 7 Hz, 1H, H-5); 4.19-4.30 (m, 1H, -CH-CH ₂); 4.60-4.88 (m, 2H, -CO ₂ CH ₂); 5.20-5.50 (m, 2H, =CH ₂); 5.85-6.05 (m, 1H, -CH=).
4	-H	-H	-C ₆ H ₆	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	0.10 (s, 6H, -Si(CH ₃) ₃); 0.90 (s, 9H, -SiC(CH ₃) ₃); 1.27 (d, J=8 Hz, 3H,

[表 3]

【表4】

第1表 統き

例	-R(1)	¹	-R(2)	-R(3)	-R(4)	-R(5)	¹ H NMR 270 MHz (CDCl ₃): δ [ppm]
							<p>13</p> <p>-CH-CH₂): 3.1-3.35 (m, 3H, H-6_{ax}H-1); 4.18-4.32 (m, 2H, H-5_{ax}-CH-CH₃); 4.55-4.78 (m, 2H, -CO₂CH₂); 5.15-5.32 (m, 2H, =CH₂); 5.75-5.94 (m, 1H, -CH=); 7.30-7.41 (m, 5H, 芳香族 H).</p>
5	-H		-H	-C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ SiMe ₃	-TBDMS	<p>(8)</p> <p>0.01 (s, 9H, -Si(CH₃)₃); 0.10 (s, 6H, -Si(CH₃)₂); 0.91 (s, 9H, -Si(CH₃)₃); 0.95- 1.03 (m, 2H, -CH₂-CH₂-Si(CH₃)₃); 1.29 (d, J = 7 Hz, 3H, CH-CH₃); 3.10-3.37 (m, 3H, H-1 _{ax} _{ax} H-6); 4.21-4.30 (m, 4H, -CH₂-CH₂-Si(CH₃)₃); H-5_{ax}-CH-CH₃); 7.3-7.4 (m, 5H, 芳香族 H).</p>
6	-H		-CH ₃	-C ₆ H ₅	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	<p>14</p> <p>0.11, 0.12 (2 x s, 6H, -Si(CH₃)₃); 0.89 (s, 9H, -Si(CH₃)₃); 1.04 (d, J = 8 Hz, 3H, -CH-CH₃); 1.28 (d, J = 7 Hz, 3H, -CH-CH₃); 3.30 (dd, J = 4_{ax}_{ax} 8 Hz, 1H, H-6); 3.39 (dq, J = 7_{ax}_{ax} 10 Hz, 1H, H-1); 4.22-4.45 (m, 2H, -CH₂-CH₃); 4.52-4.70 (m, 2H, -CO₂CH₂); 5.1-5.3 (m, 2H, =CH₂); 5.62-5.89 (m, 1H, -CH=); 7.3-7.4 (m, 5H, 芳香族 H).</p>

特開平4-279587

【表5】

第1表 統き

例	-R(1) ¹	-R(2)	-R(3)	-R(4)	-R(5)	¹ H NMR 270 MHz (CDCl ₃): δ [ppm]
7	-H	-CH ₃	-SC ₆ H ₅	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ -NO ₂ -TBDMS		0.04, 0.05 (2 x s, 3H, -Si(CH ₃) ₂): 0.85 (s, 9H, -Si(CH ₃) ₃); 0.95 (d, J = 8 Hz, 3H, -CH-CH ₃); 1.15 (d, J = 8 Hz, 3H, -CH-CH ₃); 2.95-3.15 (m, 1H, H1); 3.20 (dd, J = 4 および 8 Hz, H-6); 4.20 (dd, J = 4 および 12 Hz, H-5); 4.21-4.35 (m, 1H, -CH-CH ₃); 5.30 および 5.50 (AB, 2H, -CO ₂ CH ₂ -); 7.30-7.45, 7.50-7.60 (m, 5H, 芳香族 H); 7.69, 8.22 (AA'BB', 4H, 芳香族 H).
8	-CH ₃	-CH ₃	-C ₆ H ₆	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	0.11 (s, 6H, -Si(CH ₃) ₂); 0.91 (s, 9H, -Si(CH ₃) ₃); 1.16 (s, 6H, -C(CH ₃) ₂); 1.31 (d, J = 7 Hz, 3H, -CH-CH ₃); 3.24 (dd, J = 2 および 7 Hz, 1H, H-6); 3.89 (d, J = 2 Hz, 1H, H-5); 4.19-4.31 (m, 1H, -CH-CH ₃); 4.44-4.63 (m, 2H, -CO ₂ CH ₂ -); 5.03-5.15 (m, 2H, =CH ₂); 5.60-5.78 (m, 1H, -CH=); 7.05-7.12 (m, 2H, 芳香族 H); 7.3-7.4 (m, 3H, 芳香族 H).
9	-CH ₃	-CH ₃	-C ₆ H ₆	-CH ₂ CH ₂ SiMe ₃	-TBDMS	-0.05 (s, 9H, -Si(CH ₃) ₃); 0.11 (s, 6H, -Si(CH ₃) ₂); 0.78-0.87 (m, 2H, -CH ₂ CH ₂ -Si(CH ₃) ₃); 0.90 (s, 6H, -C(CH ₃) ₂);

【表6】

第1表 続き

例	-R(1)	-R(2)	-R(3)	-R(4)	-R(5)	$^1\text{H NMR 270 MHz (CDCl}_3\text{): } \delta [\text{ppm}]$
---	-------	-------	-------	-------	-------	--

17

1.31 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 3.24 (dd, $J = 2.8$ および 7 Hz , 1H, H-6); 3.87 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H, H-5); 4.05-4.15 (m, 2H; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 4.18-4.30 (m, 1H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$); 7.05-7.13 (m, 2H, 芳香族 H); 7.3-7.4 (m, 3H, 芳香族 H).

-TBDMS

$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

$-\text{C}_6\text{H}_5$

$-(\text{CH}_2)_6-$

10

(10)

0.12 (s, 6H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.92 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 1.38 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$); 1.24-1.78 (m, 10 H, $-(\text{CH}_2)_6-$); 3.47 (dd, $J = 2.8$ および 7 Hz , 1H, H-6), 3.97 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, H-5); 4.3-4.6 (m, 3H, $-\text{CO}_2-\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}-\text{CH}_3$); 5.02-5.15 (m, 2H, $=\text{CH}_2$); 5.58-5.73 (m, 1H, $-\text{CH}=\text{}$); 7.0-7.1 (m, 2H, 芳香族 H); 7.3-7.4 (m, 3H, 芳香族 H).

-TBDMS

$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

$-\text{p-C}_6\text{H}_4\text{F}$

-H

-H

11

18

0.10 (s, 6H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 0.90 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$); 1.29 (d, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$); 3.08-3.3 (m, 3H, H-1 および H-6); 4.20-4.33 (m, 2H, $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{H-5}$); 4.58-4.79 (m, 2H, $-\text{CO}_2-\text{CH}_2$); 5.17-5.37 (m, 2H, $=\text{CH}_2$);

特開平4-279587

【表7】

第1表 続き

例	¹ -R(1)	-R(2)	-R(3)	-R(4)	-R(5)	¹ H NMR 270 MHz (CDCl ₃): δ [ppm]
12	-H	-H	-o-C ₆ H ₄ F	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	<p>5.80-5.96 (m, 1H, -CH=); 7.0-7.1 (m, 2H, 芳香族 H); 7.35-7.45 (m, 2H, 芳香族 H).</p> <p>0.10 (s, 6H, -Si(CH₃)₂); 0.90 (s, 9H, -Si(CH₃)₃); 1.29 (d, J = 7 Hz, 3H, -CH-CH₃); 3.05-3.37 (m, 3H, H-1,2,3-H-6); 4.20-4.37 (m, 2H, H-5,6-H-CH-CH₃); 4.55-4.72 (m, 2H, -CO₂-CH₂-); 5.10-5.29 (m, 2H, =CH₂); 5.73-5.90 (m, 1H, -CH=); 7.0-7.4 (m, 4H, 芳香族 H).</p>
13	-H	-H	-p-C ₆ H ₄ CN	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	<p>0.10 (s, 6H, -Si(CH₃)₂); 0.90 (s, 9H, -Si(CH₃)₃); 1.28 (d, J = 7 Hz, 3H, -CH-CH₃); 3.10-3.38 (m, 3H, H-6,7-H-1); 4.22-4.38 (m, 2H, H-5,6-H-CH-CH₃); 4.59-4.78 (m, 2H, -CO₂-CH₂-); 5.18-5.38 (m, 2H, =CH₂); 5.78-5.95 (m, 1H, -CH=); 7.47, 7.62 (AA'BB', 4H, 芳香族 H).</p>
14	-H	-H	-CH ₂ OTBDMS	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ -NO ₂	-TBDMS	<p>0.09, 0.10 (2 x s, 2 x 3H, -Si(CH₃)₂); 0.90, 0.95 (2 x s, 2 x 9H, 2 x Si(CH₃)₃); 1.28 (d, J = 7 Hz, 3H, -CH-CH₃); 3.10-3.40 (m, 3H,</p>

第1表 続き

例	¹ -R(1)	-R(2)	-R(3)	-R(4)	-R(5)	¹ H NMR 270 MHz (CDCl ₃): δ [ppm]
12	-H	-H	-o-C ₆ H ₄ F	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	<p>5.80-5.96 (m, 1H, -CH=); 7.0-7.1 (m, 2H, 芳香族 H); 7.35-7.45 (m, 2H, 芳香族 H).</p> <p>0.10 (s, 6H, -Si(CH₃)₂); 0.90 (s, 9H, -Si(CH₃)₃); 1.29 (d, J = 7 Hz, 3H, -CH-CH₃); 3.05-3.37 (m, 3H, H-1,2,3-H-6); 4.20-4.37 (m, 2H, H-5,6-H-CH-CH₃); 4.55-4.72 (m, 2H, -CO₂-CH₂-); 5.10-5.29 (m, 2H, =CH₂); 5.73-5.90 (m, 1H, -CH=); 7.0-7.4 (m, 4H, 芳香族 H).</p>
13	-H	-H	-p-C ₆ H ₄ CN	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	<p>0.10 (s, 6H, -Si(CH₃)₂); 0.90 (s, 9H, -Si(CH₃)₃); 1.28 (d, J = 7 Hz, 3H, -CH-CH₃); 3.10-3.38 (m, 3H, H-6,7-H-1); 4.22-4.38 (m, 2H, H-5,6-H-CH-CH₃); 4.59-4.78 (m, 2H, -CO₂-CH₂-); 5.18-5.38 (m, 2H, =CH₂); 5.78-5.95 (m, 1H, -CH=); 7.47, 7.62 (AA'BB', 4H, 芳香族 H).</p>
14	-H	-H	-CH ₂ OTBDMS	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ -NO ₂	-TBDMS	<p>0.09, 0.10 (2 x s, 2 x 3H, -Si(CH₃)₂); 0.90, 0.95 (2 x s, 2 x 9H, 2 x Si(CH₃)₃); 1.28 (d, J = 7 Hz, 3H, -CH-CH₃); 3.10-3.40 (m, 3H,</p>

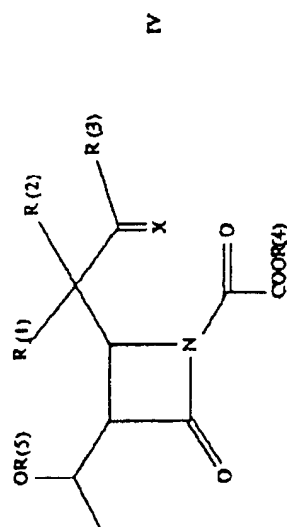
(12)

特開平4-279587

22

【表9】

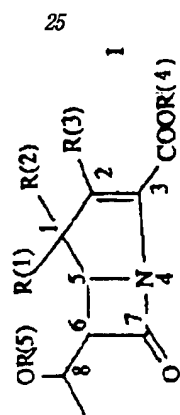
第2表
出発化合物



例	-R(1)	-R(2)	-R(3)	-R(4)	-R(5)	=X
1	-H	-CH ₃	-SCH ₂ CO ₂ CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	=O
2	-H	-CH ₃	-SCH ₂ CO ₂ -p-C ₆ H ₄ -NO ₂	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	=O
3	-H	-CH ₃	-SCH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	=O
4	-H	-H	-C ₆ H ₅	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	=O
5	-H	-H	-C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -SiMe ₃	-TBDMS	=O
6	-H	-H	-C ₆ H ₅	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	=O
7	-H	-CH ₃	-SC ₆ H ₅	-CH ₂ -p-C ₆ H ₄ -NO ₂	-TBDMS	=O
8	-CH ₃	-CH ₃	-C ₆ H ₅	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	=O
9	-CH ₃	-CH ₃	-C ₆ H ₅	-CH ₂ CH ₂ -SiMe ₃	-TBDMS	=O
10	-(CH ₂) ₆ -	-H	-C ₆ H ₅	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	=O
11	-H	-H	-p-C ₆ H ₄ -F	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	=O
12	-H	-H	-o-C ₆ H ₄ -F	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	=O
13	-H	-H	-p-C ₆ H ₄ -CN	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	=O
14	-H	-H	-CH ₂ OTBDMS	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	=O
15	-H	-H	-OTBDMS -OTBDMS	-CH ₂ CH=CH ₂	-TBDMS	=O

2 TBDMS = t-ブチルジメチルシリル, Me = メチル

第3表 環化反応の反応条件



例	試薬 V	V の当量	濃度 (mmol/l)	溶媒	温度 (°C)	反応時間 (h)	収率 (%)
1	CH ₃ P(OC ₂ H ₅) ₂	5	40	キシレン	140°C	0.25	78
2	CH ₃ P(OC ₂ H ₅) ₂	5	33	キシレン	140°C	0.25	44
3	CH ₃ P(OC ₂ H ₅) ₂	5	40	キシレン	140°C	0.50	69
4	CH ₃ P(OC ₂ H ₅) ₂	3	110	m-キシレン	140°C	0.25	53
5	CH ₃ P(OC ₂ H ₅) ₂	8	100	m-キシレン	130°C	0.33	41
6	CH ₃ P(OC ₂ H ₅) ₂	3	67	m-キシレン	140°C	6.00	53
7	CH ₃ P(OC ₂ H ₅) ₂	5	40	キシレン	140°C	0.25	72
8	CH ₃ P(OC ₂ H ₅) ₂	5	33	m-キシレン	135°C	0.75	67
9	CH ₃ P(OC ₂ H ₅) ₂	8	100	トルエン	110°C	24.00	39
10	CH ₃ P(OC ₂ H ₅) ₂	5	33	m-キシレン	140°C	0.50	79
11	CH ₃ P(OC ₂ H ₅) ₂	3	110	m-キシレン	140°C	0.25	56
12	CH ₃ P(OC ₂ H ₅) ₂	3	115	m-キシレン	140°C	0.25	55
13	CH ₃ P(OC ₂ H ₅) ₂	3	100	m-キシレン	140°C	0.25	36
14	CH ₃ P(OC ₂ H ₅) ₂	4	32	キシレン	140°C	0.33	49
15	CH ₃ P(OC ₂ H ₅) ₂	3	50	m-キシレン	140°C	2.00	54

(14)

特開平4-279587

26

フロントページの続き

(72)発明者 ルドルフ、ラトレル
ドイツ連邦共和国ケーニツヒシュタイン
ノタウヌス、ホイホールウエーク、6ハー

(72)発明者 テオドール、ウオルマン
ドイツ連邦共和国ホフハイム、アム、タウ
ヌス、ガルテンシユトラーゼ、25